

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月12日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/24731 A1

- | | | |
|--|--|---|
| (51) 国際特許分類: | A61F 2/04 | (72) 発明者; および |
| (21) 国際出願番号: | PCT/JP00/06760 | (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中村達雄 (NAKAMURA, Tatsuo) [JP/JP]; 〒606-8311 京都府京都市左京区吉田神楽岡町46-10 Kyoto (JP). |
| (22) 国際出願日: | 2000年9月29日 (29.09.2000) | (74) 代理人: 弁理士 漆園 翔 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP). |
| (25) 国際出願の言語: | 日本語 | (81) 指定国(国内): CA, CN, JP, KR, US. |
| (26) 国際公開の言語: | 日本語 | (84) 指定国(広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |
| (30) 優先権データ: | 特願平11/282561 1999年10月4日 (04.10.1999) JP | 添付公開書類:
— 國際調査報告書 |
| (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 Tokyo (JP). | 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。 | |
| (71) 出願人 および | | |
| (72) 発明者: 清水慶彦 (SHIMIZU, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒601-0002 京都府宇治市木幡御藏山39-676 Kyoto (JP). | | |

(54) Title: ARTIFICIAL TRACHEA

(54) 発明の名称: 人工気管

(57) Abstract: An artificial trachea which comprises a base material of a mesh of polypropylene tubes having polypropylene yarn stents wound helically on the perimeter thereof, a thin layer of amorphous collagen arranged around the base material, and, formed on both the outer and inner faces of the thin layer of amorphous collagen, a layer of the collagen in the form of fine fibers which has been crosslinked by heating. The artificial trachea can be used clinically with safety, and in particular, can be advantageously used as an artificial trachea for an intrathoracic trachea.

(57) 要約:

WO 01/24731 A1
本発明は、臨床的に安全に使用し得る人工気管、中でも胸腔内気管用の人工気管を提供するものであり、ポリプロピレン製の糸状ステントをその外周に螺旋状に巻き付けてなるポリポロビレン製のメッシュ状チューブを基材とし、該基材の表面にアモルファスコラーゲンの薄層を有し、更に該アモルファスコラーゲンの薄層の内外面に熱架橋された微細線維化コラーゲンの層を有する人工気管である

明細書

人工気管

5 技術分野

本発明は、気管の人工気管、特に胸腔内気管の代用気管としての人工気管に関する。

背景技術

10 近年、頸部及び胸部諸臓器の悪性腫瘍に対する手術手技を始め、麻酔管理や術後管理の進歩に伴い、気管や気管分岐部の再建を必要とする機会が増加してきた。

臨床的に最も確実な再建法は、端端吻合や喘側吻合と言った直接吻合法であるが、その再建範囲には必ずしも限界があり、また許容範囲であっても高度の吻合技術、減張操作などが必要となることがあるため、侵襲の大きな手術となりやすい。その際、人工材料による代用気管（以下、「人工気管」と言う）を用いると再建は容易となり、これによって、当然手術適応の拡大も期待される。

20 このような人工気管適用の試みは1948年に発表されたダニエル(Daniel)の動物実験に始まり、以後、多種多様な材料が試されてきたが、頸部気管の部分的補綴を除き未だ臨床的に安全に使用し得る人工気管は開発されていない。

特に、臨床的にその完成が最も望まれている胸腔内気管用の人工気管においては、置換後、周囲の筋層によって密に被覆される頸部気管での置換とは異なり、サポートが少なく常に外力が加わる悪条件にさらされるので、充分な支持性があること、炎症反応が少なく生体に素早くしっかりととり込まれること、といった人工気管に共通の課題に加え、気漏対策がもっとも問題となる。

発明の開示

本発明は、このような状況を改善すべくなされたものであって、臨床的に安全に使用し得る人工気管、中でも胸腔内気管用の人工気管を提供することを目的と

する。

本発明は、人工気管であって、ポリプロピレン製の糸状ステント 2 2 をその外周に螺旋状に巻き付けてなるポリポロピレン製のメッシュ状チューブ 2 1 を基材とし、該基材の表面にアモルファスコラーゲンの薄層 3 0 を有し、更に該アモル

5 ファスコラーゲンの薄層の内外面に熱架橋された微細線維化コラーゲンの層 2 0 を有することを特徴とする（概略化した全体構成を図 1 に示す。尚、同図では、斜線にて断面である旨表示すべき符号 2 1、2 2 及び 3 0 を付した部材については、煩雑になるため割愛）。

ここで、基材の表面に有する薄層は、単にメッシュ状チューブのメッシュ構成

10 単位の表面を被覆するのみならず、メッシュ孔を閉鎖し、また糸状ステントの表面も被覆しているものである。

また、アモルファスコラーゲンの層とは、コラーゲン分子がモノマー～オリゴマーの状態で不規則に分散しているアモルファス構造のコラーゲンの層をいう。

更に、微細線維化コラーゲンの層とは、図 2 に示すように、コラーゲン分子数個からなる直徑約 5 nm の超微細纖維 1 5 が基本単位となって直徑約 50 nm の微細線維 1 4 を形成し、これが次に直徑約 2 μm の細線維 1 3 a、1 3 b を形成、更に該細線維が経糸と緯糸のように交互に重なり合って直徑約 6 μm の線維 1 2 を形成し、次にこれが同軸方向に重なり合って直徑約 20～50 μm の板状線維 1 1 を形成、そして該板状線維が不織布状に分散せしめられてできたもの（符号 2 0 参照）である。この層の全体的構成を図 3 に示す。

尚、前記の人工気管は、胸郭内気管、中でも気管分岐部の代用気管として好適なものである。尚、その適用の困難さの程度からして、頸部気管の代用気管としての利用は当然に可能である。

25 図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の人工気管の壁構造を模式的に示した断面図である。

図 2 は、本発明の微細線維化コラーゲン層の多元構造を模式的に示した図である。

図 3 は、本発明の微細線維化コラーゲン層の全体構成を模式的に示した図（代

用写真)である。

ここで、各符号は、

- 1 1 板状線維
- 1 2 線維
- 5 1 3 a 細線維
- 1 3 b 細線維
- 1 4 微細線維
- 1 5 超微細纖維
- 2 0 微細線維化コラーゲン層
- 10 2 1 メッシュ状チューブ
- 2 2 ステント
- 3 0 アモルファスコラーゲンの薄層

を、それぞれ表わす。

15 発明を実施するための最良の形態

先ず、原料であるが、コラーゲンとしては、従来から用いられている各種のコラーゲン、例えば中性可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、酵素可溶化コラーゲンを使用することができるが、酵素、例えばペプシン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、プロナーゼなどによって処理した酵素可溶化コラーゲンが好ましい。コラーゲン分子中の抗原基であるテロペチドが確実に除去されて抗原性がほとんどなくなるからである。

これらコラーゲンの由来は特に限定されず、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、カンガルー、鳥、魚などの動物の皮、骨、軟骨、腱、臓器などから抽出・精製して得られるI型コラーゲン、またはI型コラーゲンとIII型コラーゲンの混合物を用いることができる。

一方、基材構成材料としてのメッシュ状チューブであるが、過去の実績よりソフト・マーレックス・メッシュ(ポアサイズが約300μmのメリヤス織りポリプロピレン・メッシュ。Bard社製)が好適なものとして挙げられる。一方の基材構成材料であるポリプロピレンのステントは、該メッシュ状チューブの内腔支持

体となるものであり、該メッシュ状チューブの外周面に適当なピッチにて螺旋状に巻き付けた後、熱融着し、更に縫合糸、例えば5-0プロレン（商品名）にて縫合し、該メッシュチューブに固定・一体化して用いるのがよい。

次に人工気管の作り方であるが、一般的には以下のようにして行なえばよい。

- 5 (1) ステントにて補強したメッシュ状チューブを準備する。
- (2) コラーゲンとの親和性を高めるために該チューブにプラズマ照射を施す。
- (3) コラーゲンの約1N塩酸溶液（pH=約3、コラーゲン濃度：約0.5～3重量%、好ましくは約1重量%）を該チューブ表面に被着させる（具体的方法としては、該コラーゲンの塩酸溶液に該チューブを浸漬すればよい。尚、該チューブのメッシュ孔は当然に閉鎖されている）。
- (4) 該コラーゲンが被着せしめられたチューブを風乾する（アモルファスコラーゲンの薄層が形成される）。
- (5) その内腔に内型（該チューブの形を全体として象った外面形状を有し、該チューブ内径より約7～10mm小径の外径を有する、例えば棒状体又は管状体）を内挿した該チューブを外型（該チューブの形を全体として象った内面形状を有し、該チューブ外径より約7～10mm大径の管状部を有すもの）内に収容し、該型と該チューブの内・外面との空隙部に該コラーゲンの塩酸溶液を導入する。この操作で、前記のアモルファスコラーゲンの薄層の表層（この操作で導入されたコラーゲン塩酸溶液との界面）が再溶解する結果、最終的に該薄層とこの操作で導入されたコラーゲンとが一体化する。
- (6) 該導入されたコラーゲン塩酸溶液を凍結（約-10～-196℃、好ましくは約-20℃）し、その状態を所定時間（後約6～48時間、好ましくは24時間）ホールドした後、真空下、凍結乾燥（約-40～-80℃、好ましくは約-80℃で、約24～48時間、好ましくは約48時間）する。この工程の「凍結操作（ホールド時間を含む）」にて、塩酸溶液中に分散しているコラーゲン分子の間に微細な氷が形成され、コラーゲン塩酸溶液が相分離を起こし、コラーゲン分子が再配列することによって微細線維化する。次いで、「凍結乾燥操作」にて、コラーゲン分子間に存在する氷が気化すると共に、該微細線維化したコラ

ーゲンが多元的に配設せしめられ前述の微細線維化コラーゲン層が形成される。

(7) 該微細線維化コラーゲン層に、真空下、熱脱水架橋（約105～150℃、好ましくは約140℃で、約6～48時間、好ましくは24時間）を施す。人工気管の内外面が自己組織と置換を完了するまで該微細線維化コラーゲンの層を体内に残存させるためである。

試験例－1

マーレックスメッシュ（Bard社製、ポアサイズ：約300μmのメリヤス織りポリプロピレンメッシュ）からなるチューブ（主気管側：内径が20mmで、長さが40mm、気管支側：内径が15mmで、長さが20mm）の外周面に、ポリプロピレンステント（径：1.0mm）を螺旋状（ピッチ：5mm）に巻き付け熱固定し、更に5-0プロレン（アズウェル社製）にて該チューブに縫合固定したメッシュチューブの表面をプラズマ照射にて親水化し、次いでその表面に酵素可溶化したコラーゲンの塩酸溶液（pH=3.0、コラーゲン濃度＝1.0重量%）を塗付・風乾し該チューブの表面にアモルファスコラーゲンの薄層を形成した（該チューブのメッシュ孔が閉鎖されていることを目視確認）。その内腔に内型として棒状体（径は、主気管側が10mm、気管支側が5mm）を内挿した該表面にアモルファスコラーゲンの薄層を有するチューブを外型（該チューブ外面との隙間：5mm－全周に渡る－）に収容し、該型と該チューブの内・外面との隙間に前記のコラーゲン塩酸溶液を導入し、次いで、該導入されたコラーゲン塩酸溶液を凍結（約－20℃×24Hr）した後、真空下、凍結乾燥（約－80℃×24Hr）し、そして真空下、熱脱水架橋処理（約140℃×12Hr）に付し、気管分岐部の代用気管としての人工気管を得た。

得られた人工気管を9～13kgのビーグル犬（11頭）の気管分岐部に適用（気管及び主気管支と本発明の人工気管とは、端々吻合－3-0バイクリル単結節縫合一。尚、感染防止策としてシリコーンステントを人工気管内に縫合固定した。また、大網を用いて人工気管全体に被覆を行なった）した。閉胸後、エアリークがないことを確認し、直ちに胸腔ドレーンを抜去した。術後は、抗生素を一週間は筋肉注射で、その後シリコーンステントを抜去するまで（30日後）は経口で投与した。

結果は、術後 10 ヶ月で観察中のものを最長として、11 頭中 8 頭が長期生存した（術後死亡した 3 頭の内訳は気管支の瘻形成、麻酔事故、死因不明各 1 頭）。長期生存例の気管支鏡下の観察では人工気管の内面は光沢のある白色の上皮に覆われており、気道の狭窄や肉芽の形成は認められなかった。光学顕微鏡下及び
5 電子顕微鏡下の観察では人工気管内面は纖毛を持った気道上皮に被われていた。

試験例 - 2

本発明の人工気管を胸郭内気管の代用気管（内径：20 mm、長さ：40 mm）として用いたことを除き試験例 - 1 と同様にして人工気管を作成し、9～13 kg の
ビーグル犬（7 頭）に適用した。観察のため術後 3 ヶ月（3 頭）、6 ヶ月（3 頭）
10 ）、12 ヶ月でそれぞれ屠殺した。全例とも気道の狭窄や肉芽の形成は認められなかった（気管支鏡下）。また、光学顕微鏡下及び電子顕微鏡下の観察では人工気管内面は纖毛を持った気道上皮に被われていた。

産業上の利用可能性

15 本発明の人工気管によれば、気道の纖毛上皮の再生を促進し得、また気道の狭窄や肉芽形成もないので、気管分岐部においても安全に使用し得る。

請求の範囲

1. ポリプロピレン製の糸状ステントをその外周に螺旋状に巻き付けてなるポリ
5 ボロビレン製のメッシュ状チューブを基材とし、該基材の表面にアモルファスコ
ラーゲンの薄層を有し、更に該アモルファスコラーゲンの薄層の内外面に熱架橋
された微細線維化コラーゲンの層を有する人工気管。
2. 前記の人工気管が、胸腔内気管の代用気管である請求の範囲第1項に記載の
人工気管。
3. 前記の人工気管が、気管分岐部の代用気管である請求の範囲第2に記載の人
10 工気管。

1/2

図 1

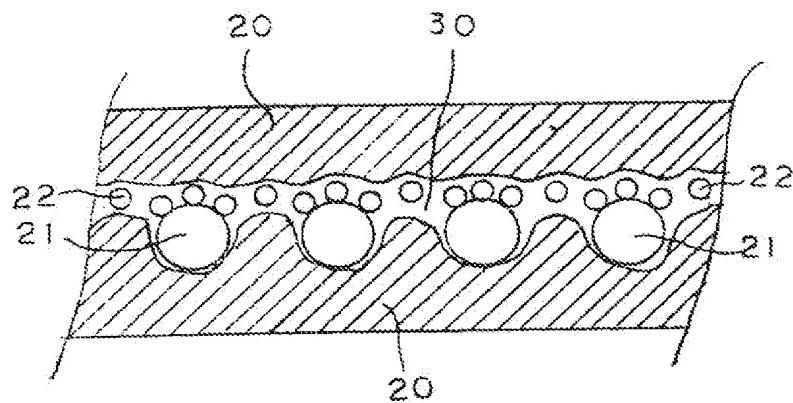


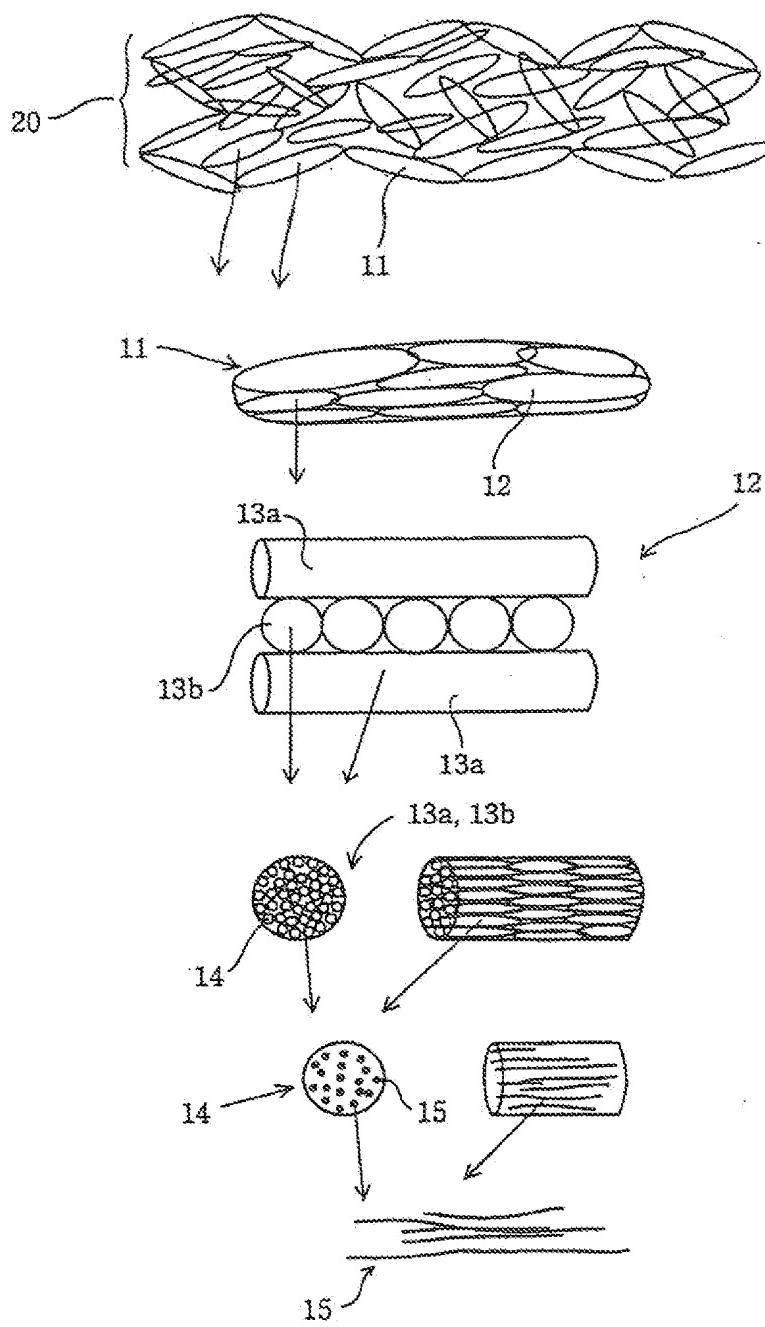
図 3



差替え用紙（規則26）

2 / 2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61F2/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61F2/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 61-68038, A (Sumitomo Bakelite Company, Limited.), 08 April, 1986 (08.04.86) (Family: none)	1-3
Y	US, 5607590, A (Shimizu Yasuhiko), 04 March, 1997 (04.03.97) & JP, 7-116242, A & EP, 637452, A	1-3

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 October, 2000 (16.10.00)	Date of mailing of the international search report 31 October, 2000 (31.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61F2/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61F2/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 61-68038, A (住友ベークライト株式会社), 8.4月.1986(08.04.86) (ファミリーなし)	1-3
Y	US, 5607590, A (Shimizu Yasuhiko), 4.3月.1997(04.03.97) & JP, 7-116242, A & EP, 637452, A	1-3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.10.00

国際調査報告の発送日

31.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

弘賀 錠二

4P 7433

用件

志

電話番号 03-3581-1101 内線 3492